

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИ МОДЕЛИ В РЕВМАТОЛОГИЯТА

К. Ташков¹, В. Бояджиева², З. Миткова¹, Н. Стоилов¹, Г. Петрова²

¹Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София, България

²Медицински факултет, Медицински университет – София, България

Резюме. Фармакоикономическите модели на хронични заболявания изследват развитието на заболяването, движението на пациентите през него и изчисляват разходната ефективност на различни видове лекарствена терапия. Целта на статията е да се идентифицират използваните фармакоикономически модели в ревматологията и насоките на тяхното изграждане и развитие. Проведено е систематично проучване на публикации в PubMed с ключови думи „pharmacoeconomic models, cost-effectiveness, rheumatology“. Идентифицирани са 58 публикации, като представените модели са предимно за ревматоидния артрит. Моделът, ориентиран към описание на ревматоидния артрит, е ACCES, който е валидиран в редица държави – Швеция, Норвегия, и др. Това е един от първите Марковски модели в ревматологията. Най-чест обект на моделиране са биологичните лекарствени продукти. През последните години се работи и за изграждане на интернет платформи за прогнозиране на ефекта на биологичната терапия (модела PREDIRA). Както и в други терапевтични области, с развитието на изкуствения интелект ще нараства значението на фармакоикономическите модели, които са изградени с данни от проучвания в реалната клинична практика.

Ключови думи: фармакоикономика, моделиране, ревматология, разход-ефективност

ВЪВЕДЕНИЕ

Фармакоикономическите анализи целят да подпомогнат избора между наличните терапевтични алтернативи при лечение на специфични заболявания [1]. При тяхното провеждане се спазват правила за добра изследователска практика с оглед гарантиране на най-достойната информация и подпомагане на вземащите решение институции по обективен и безпристрастен начин [2]. Изборът на алтернативи на терапевтично поведение трябва да осигури най-добрата инвестиция за обществото, без да се правят компромиси с качеството на здравните грижи [3]. За тази цел е необходима връзка между клиницистите, фармакоикономистите и специалистите по лекарствена регулация при разработване на дизайна на анализите и избор на подходящи методи и индикатори за оценка на терапевтичните резултати [4].

Фармакоикономическите модели са едни от най-често прилаганите методични инструменти

за представяне на хода на заболяванията, терапевтичния процес и поведението на пациентите по време на лечението [5]. Те използват широк набор от данни – епидемиологични, от рандомизирани клинични проучвания и от реалната клинична практика, данни за разходите, вероятностите за настъпване на даден терапевтичен резултат и др. [6]. Тези данни служат за изграждане на аналитично, изчислително пособие, което позволява да се опише терапевтичният процес, да се прогнозира бъдещото поведение на пациентите, да се изчислят разходите за лечение и очакваните терапевтични резултати [7]. Крайната цел е да се изчисли съотношението разход-ефективност при различни алтернативи на поведение и да се подпомогне вземането на решение.

Хроничните прогресиращи заболявания, сред които са и голяма част от ревматичните, имат вероятно протичане при отделни групи пациенти и позволяват приложение на вероятностни модели [8]. Проучванията на видовете фармакоикономиче-

ски модели в областта на ревматологията са ограничени, което провокира интереса към тази тема.

Целта на настоящата работа е да се идентифицират използваните фармакоикономически модели в ревматологията и насоките на тяхното изграждане и развитие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведено е систематично проучване на публикации в PubMed с ключови думи „pharmacoeconomic, models, cost-effectiveness, rheumatology“. Базата данни PubMed е избрана, тъй като тя реферира научни списания в областта на медицината. Не са поставяни ограничения за година на публикуване и за език на публикуване. При идентифицирането на публикации са обхванати в допълнение и предложените от системата, като свързани с темата на търсене.

Резултатите от търсенето са представени на PRISMA диаграмата на фигура 1.

РЕЗУЛТАТИ

На таблица 1 е представено обобщение на включените публикации по основните характе-



Фиг. 1. Диаграма на избрани студии [9]

ристики на фармакоикономическите проучвания, описани от Drummond et al. [10].

Диагнозите, за които са създадени модели, са равматоиден артрит (27 публикации), подагра (2 публикации) и по една публикация за псориазис, псориаатричен артрит, анкилозиращ спондилит и остеоартрит. Обект на оценка в 26 от публикациите са нови биологични молекули и в една е JAK инхибиторът tofacitinib, а в три публикации се проучват коксиби. Преобладаващата част от изследванията се провеждат от перспективата на заплащащата институция и по тази причина са включени директните медицински разходи, а само една включва и индиректните разходи. Измерители на терапевтичните резултати са или измерители на качеството на живот при 15 публикации (година живот, съобразена с качеството QALY), или измерители на болестната активност, сред които предпочитани са ниска болестна активност, измерена по скалата на American College of Rheumatology и Health Assessment Questionnaire (HAQ).

По отношение на използвания фармакоикономически метод от включените 33 публикации една моделира само разходите за лечение на ревматоиден артрит, 23 имат за цел да приложат метод разход-ефективност, 2 прилагат разход-ползност; в една публикация са приложени едновременно разход-ефективност и разход-ползност; в две разход-ефективност и анализ на бюджетното въздействие, в 3 е проведена икономическа оценка и в една са оценени ползите и рисковете.

Във всички фармакоикономически проучвания, с изключение на едно, биологичната терапия е оценена като разход-ефективна, дори за някои системи на здравеопазване като спестяваща разходи.

Използваните модели в публикациите са модели на Марков (n = 15); симулационни модели на ниво пациент (n = 5); моделиране на дискретни събития (n = 3); популационен модел (n = 2); дърво на решенията (n = 2); линеен

Таблица 1. Сценарии при микросимуляционен модел на ниво пациенти (Navarro F, et al., 2020)

Сценарий 1 БПАРЛ популация	Tofacitinib 2хдн + MTX	Rituximab + MTX	Tocilizumab sc + MTX	Etanercept + MTX	Certolizumab + MTX
	Adalimumab + MTX	Rituximab + MTX	Tocilizumab sc + MTX	Etanercept + MTX	Certolizumab + MTX
Сценарий 2 БПАРЛ популация	Tofacitinib 2хдн + MTX	Adalimumab + MTX	Rituximab + MTX	Tocilizumab sc + MTX	Etanercept + MTX
	Baricitinib + MTX	Adalimumab + MTX	Rituximab + MTX	Tocilizumab sc + MTX	Etanercept + MTX
Сценарий 3 TNFi популация	Tofacitinib 2хдн + MTX	Abatacept sc + MTX	Rituximab + MTX	Certolizumab + MTX	
	Tocilizumab sc + MTX	Abatacept sc + MTX	Rituximab + MTX	Certolizumab + MTX	
Сценарий 4 TNFi популация	Tofacitinib 2хдн + MTX	Tocilizumab sc + MTX	Abatacept sc + MTX	Rituximab + MTX	
	Tocilizumab sc + MTX	Abatacept sc + MTX	Rituximab + MTX	Certolizumab + MTX	

регресионен модел при анализ на разходите ($n = 1$); модел на бюджетното въздействие ($n = 2$).

Тъй като обект на тази публикация са използваните модели, в последващия анализ се отделя повече внимание на тяхната структура, и то на най-често използваните.

Една от първите публикации представя т.нар. ACCES модел при оценка на celecoxib, който се прилага в няколко държави. Моделът използва техниката „дърво на решенията“ за представяне на резултатите и последиците при лечение на пациенти с celecoxib в сравнение с други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (фиг. 2).

В този модел се сравняват седем възможни терапевтични поведения при лечение на артрит, като шест от тях са с НСПВС като монотерапия или в комбинации с други продукти. Разклоненията на дървото на решение представят терапевтичен успех, загуба на ефективност и поява на нежелани лекарствени реакции (НЛР). За честота на поява на НЛР са използвани данни от клиничната практика и кратките характеристики на продуктите. Етапите на лечение се повтарят, без да е уточнен периодът на повторение на лечението, но е посочено, че времето може да варира между 0 и 365 дни, поради което се приема, че периодът на лечение е едногодишен. Резултатите се измерват чрез години спасен живот или честота на НЛР, а разходите са тези на платеца. Разработен е калкулатор в програма Excel за приложение на модела. Решението за избор на терапевтична алтернатива се взема въз основа на спестените разходи от предотвратени НЛР или разходите за година спасен живот. Предимствата на тази техника на моделиране е нейната гъвкавост по отношение на продължителността на терапия, сравняваните алтернативи, изчисленията на несигурност. Има възможност входните параметри да варират според начина на лечение и националните особености.

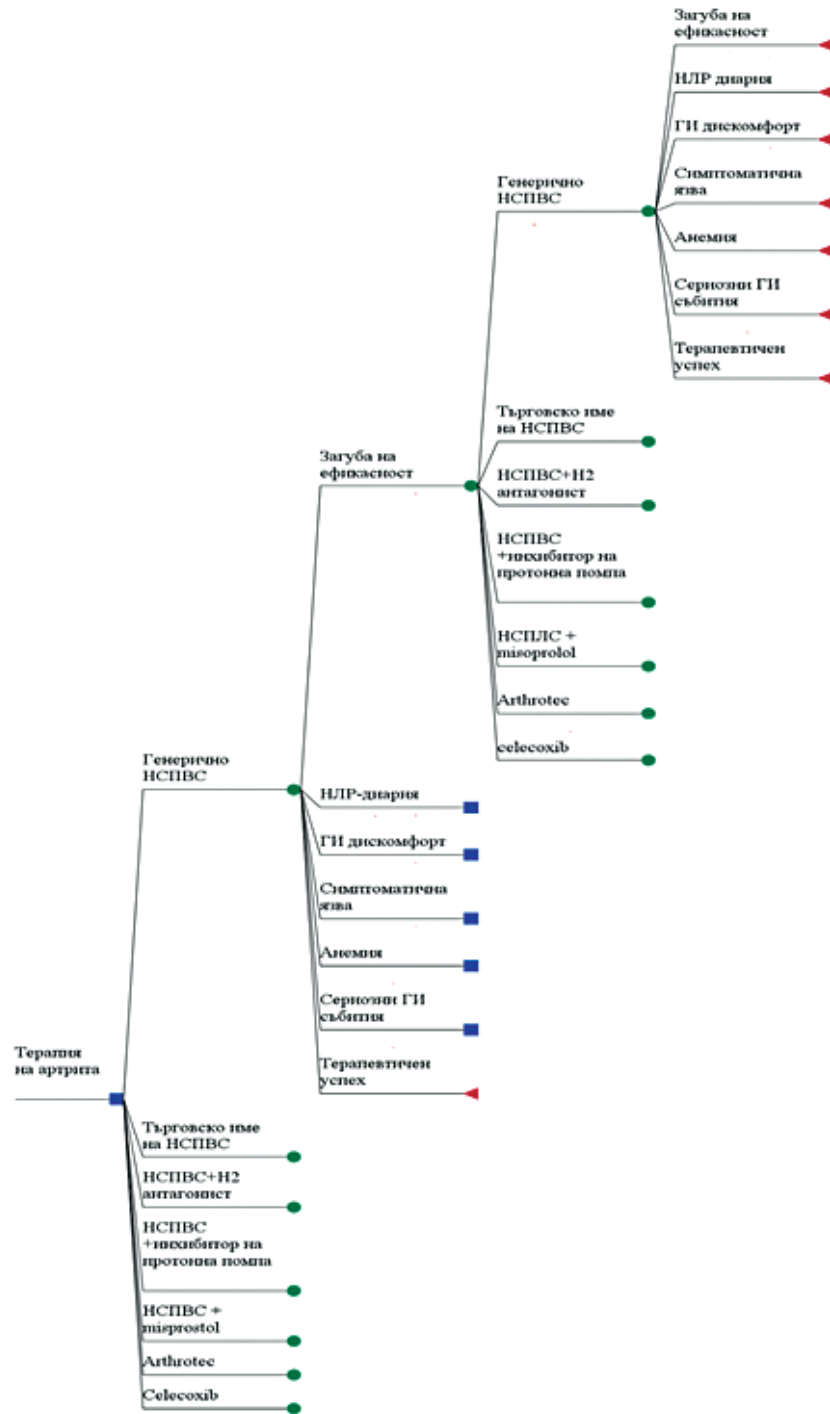
Вторият модел е симуляционен от типа „дърво на решенията“ за сравнение на два биологични продукти след неадекватен отговор на предходно лечение с биологичен продукт при средно тежък и тежък РА (фиг. 3). Симуляционният модел от типа „дърво на решенията“ позволява да се изчисляват променливи дистрибуции.

Публикацията представя разработени 12 отделни модела за симулиране на 6 последователни промени на терапията, съставени от 3 биологични лекарства. Резултатите от лечението са оценени чрез 2 измерителя на терапевтичния успех – ремисия и ниска болестна активност. Разходите са директни медицински разходи. Данните за ефективността на биологичната терапия са взети от клинични проучвания, публикувани до времето на разработване на модел през 2012 г.

Микросимуляционен модел на ниво пациент за целите за здравната система в Испания е разработен за оценка на последователността на лечение с tofacitinib, следван от биологично лечение спрямо биологично лечение самостоятелно. Разработени са четири сценария на промяна на лечението на пациентите (табл. 1).

Параметрите на модела включват демографски и клинични данни [HAQ] и отговор на дългосрочно лечение. Ефикасността е измерена чрез промените в стойностите на HAQ. В модела са включени и сериозни нежелани лекарствени реакции. Разходите са директни медицински разходи и включват разходи за лекарства, парентерално приложение, прогресия на заболяването, лечение на сериозни НЛР.

Един от първите модели на Марков е разработен от Kobelt et al. [11] за илюстриране на прогресията на РА, който впоследствие е използван и за оценка на разход-ефективността на infliximab при лечение на РА – фиг. 4. Моделът сравнява две алтернативи лечение и липсата на лечение, като преходите от състояние в състояние се определят от промени в стойностите на HAQ. Състояние 1



Фиг. 2. Структура на ACCES модела (Svarvar P et al., 2000)



Фиг. 3. Пример за симулационен модел „дърво на решенията“ за втора линия биологична терапия (Puolakka K. et al., 2012)

е с най-ниско ниво на инвалидност (HAQ < 0.6) а състояние 6 е с най-висока степен на инвалидност (HAQ > 2.6). След всеки едногодишен цикъл моделът преразпределя пациентите във всяко едно от състоянията въз основа на промените с стойностите на HAQ. Абсорбиращо състояние е смърт. Данните за ефективността на infliximab, което е алтернатива на лечение във втория модел, са екстраполирани от клиничното проучване ATTRACT.

Моделът на Russell et al. разглежда състояния на преход между ниска активност на заболяването и ремисия при сравнение на abatacept и болест-модифициращите антиревматоидни лекарства (DMARD). Аналогичен преход използва и моделът на Iannazzo et al. Моделът на Welsing et al. използва DAS (disease activity score) като измерител на болестната активност за описване на прехода на пациентите между здравните състояния при екстраполиране на краткосрочни данни от клинични проучвания.

Друг модел на Марков описва първоначално последователността на терапевтичния процес с дотогава известните лекарствени продукти (фиг. 5), след което на база на терапевтичното поведение и данни от клиничните проучвания създава модел с преход от състояния на обостряне на РА по ACR (фиг. 6).

ОБСЪЖДАНЕ

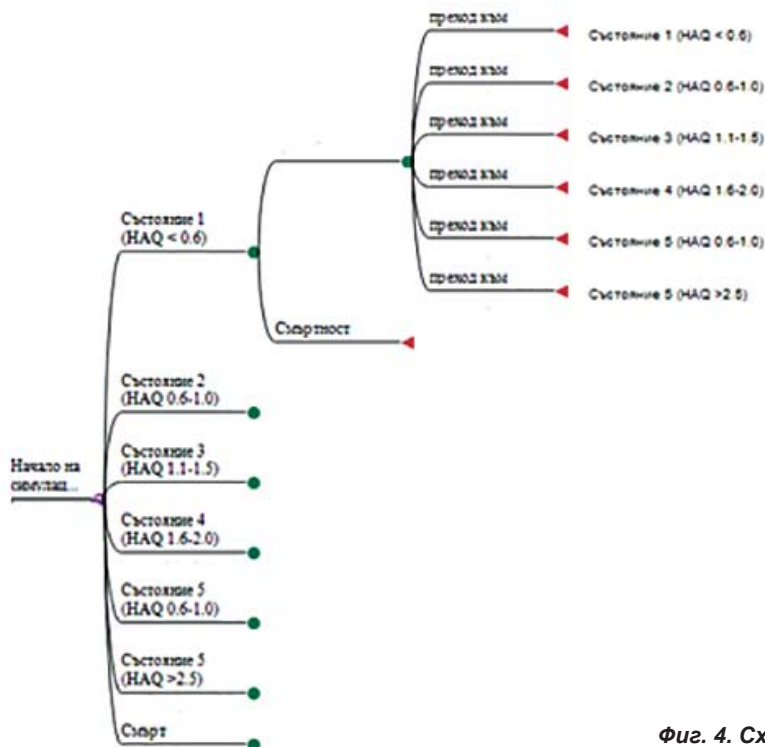
Тази публикация допълва предишни разработки в областта на моделирането на терапев-

тичния процес и приложението на лекарства в ревматологията [14]. Безспорно фармакоикономическите модели намират все по-широко приложение за математическо описание на лечението и прогнозиране на бъдещото му развитие, както и разход-ефективността на нови молекули [15-47].

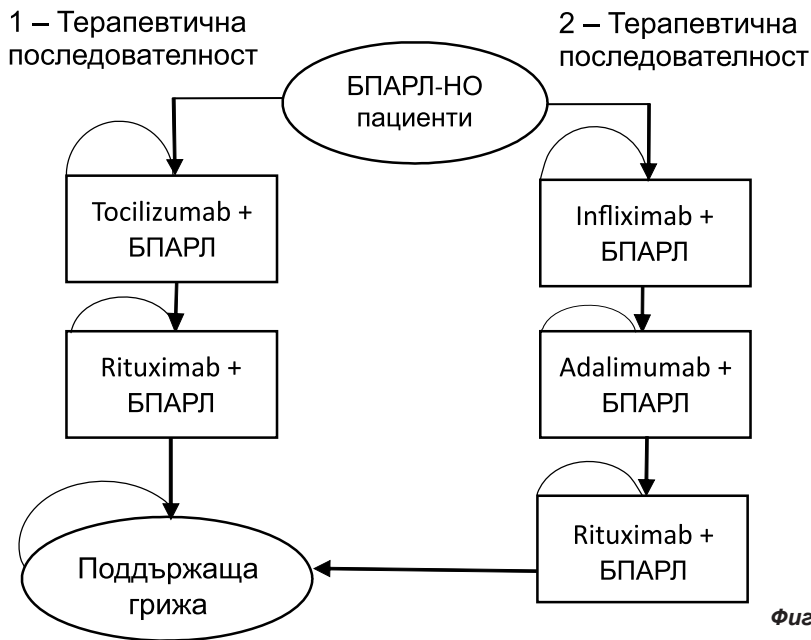
Тази работа потвърждава, че преобладават модели за лечение на ревматоидния артрит, и в по-малка степен – за други ревматични диагнози.

С навлизането на нови биологични продукти може да се очаква, че броят на моделите ще нарасне поради изискванията на регулаторните институции за доказване на разход-ефективността на нови здравни и фармацевтични технологии. Този тип модели обаче понякога са твърде схематични, тъй като са насочени само към определено лекарство и използват информация за терапевтичното действие от проведените клинични проучвания, което не дава цялостна представа за всички алтернативи на пазара. По-важно значение имат моделите, които описват хода на протичане на заболяването, на неговото лечение и сравняват повече от две алтернативи на поведение [48, 49].

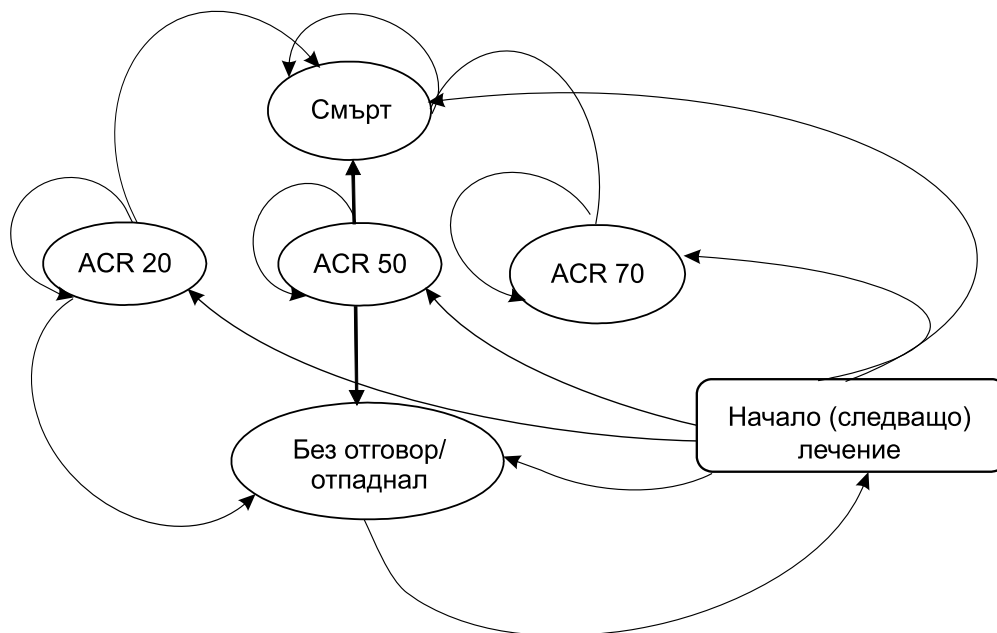
От това проучване е видно, че моделите в областта на ревматологията са твърде ограничени на брой в сравнение с други терапевтични области, като ендокринологията например. Това вероятно се дължи на индивидуалното протичане на заболяванията и трудността да се включат всички



Фиг. 4. Схема на модел на Марков за лечение на РА (Kobelt G., 2003) [12]



Фиг. 5. Схема на терапевтични процес по Hashemi-Meshkini A., 2016



Фиг. 6. Структура на преходите при РА по Hashemi-Meshkini A., 2016

възможни варианти на лечение. С развитието на изкуствения интелект и по-широкото му приложение в обработката на данни от реалната клинична практика тези проблеми ще бъдат преодолени.

Настоящото проучване има някои ограничения. На първо място, то включва публикации само от PubMed. Опитали сме се да преодолеем това ограничение чрез включване и на други препоръчани от системата проучвания, но вероятно има липсващи модели. Друго ограничение е, че не включва национални проучвания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакоикономическите модели в областта на ревматологията са предимно за ревматоидния артрит като най-често срещана диагноза. Все още няма пълно описание на развитието на основните ревматологични диагнози. Както и в други терапевтични области, с развитието на изкуствения интелект ще нараства значението на фармакоикономическите модели, които са изградени с данни от проучвания в реалната клинична практика.

Таблица 2. Включени проучвания

Автори	Цел	Вид на модела	Алтернативи	Включени разходи	Измерител на резултата	Заключение
Besseffe L., et al. [15]	Анализ разход-ползност на celecoxib при три различни страници, приложени при пациенти с артрит в Квебек, последвайки стомашно-чревни (GI) и сърдечно-съдови (CV) събития	Модел на Марков – 5 години	Първа линия лечение пациентите започват с celecoxib; втора линия – неселективно нестероидно противовоспалително лекарство (НСПВС) и преминаване към celecoxib; трета линия – неселективен НСПВС с добавен инхибитор на протонната помпа (PPI) и преминаване към celecoxib	Директни медицински разходи	Години живот, съобразени с качеството, QALY	Общият разход е по-нисък при втора линия терапия (сравнен с третата възможност); употребата на celecoxib преди комбинирането на неселективен НСПВС плюс инхибитор на протонната помпа е разходно-ефективна при лечението на артрит
Russell A., et al. [16]	Разход-ефективност на abatacept в сравнение с различни стратегии за биологично лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит в Канада	Модел на Марков	- Abatacept, като първа линия след неадекватен отговор към DMARDs; - Abatacept, като втора линия след неадекватен отговор към анти-TNF продукти	Директни медицински разходи	„Състояние на ниска активност (LGAS) и „ремисия „	Abatacept е икономически ефективна стратегия при пациенти с неадекватен отговор към DMARDs или анти-TNF продукт.
Pioliakka K et al. [17]	Разход-ефективност на терапевтичните възможности за лечение на умерен или тежък ревматоиден артрит (RA), при достатъчен отговор към TNF блокер, етанерцепт (ETA), адалимумаб (ADA) или инфликсимаб (INF).	Симуляционно моделиране	Първо е приложен анти-TNF агент, ETA, ADA или INF, последван от абатацепт (ABA) или ритуксимаб (RTX) като втори терапевтичен вариант, последван от друг анти-TNF агент.	Директни медицински разходи	Критерии за ефективност: ремисия (RS), ниска болестна активност (LDAS) и умерена до висока активност (MHDAS).	Последователност, включваща ABA като втора възможност, е разходно-ефективна спрямо терапия, включваща RTX при пациенти с умерена до тежка форма на RA.
Basar O. et al. [18]	Директни медицински разходи, свързани с ревматоиден артрит в Турция, като се използват данни от практиката.	Обобщени линейни модели	Не са сравнявани алтернативи	Общи разходи за здравеопазване	Не е измерван резултат	Значителна част от стационарните и амбулаторните разходи се дължат на разходи за преглед (31% за инцидентни случаи, 40% за преобладаващи случаи) Общите годишни разходи за RA са по-ниски в Турция, спрямо прогнозите в Европа като значителната част от тях се дължи на разходи за лекарства
Iannazzo S. et al. [19]	Икономическа оценка в Италия при пациенти с ревматоиден артрит	Модел на Марков – за 3-годишен период	Преминаването към продукт с различен механизъм на действие след първи анти-TNF-α продукт е ефективно.	Разходи за лекарствена терапия	Ефективността се измерва като дни, натрупани при ниска болестна активност (LDA; DAS28-ESR < 3.2) или при ремисия (DAS28-ESR < 2.6).	Преминаването към tocilizumab след неуспех при приложение на анти-TNF-α агент е рационална стратегия за пациенти с RA.
Purmonen T et al. [20]	Да се оцени потенциалното финансово въздействие на секукинумаб спрямо адалимумаб при лечението на анкилозиращ спондилит във Финландия.	Анализ на бюджетно въздействие	В анализа на базовия случай се приема, че всички пациенти с адалимумаб преминават към секукинумаб. Пациентите, които не постигат отговор, преминават на друго биологично лечение.	Разходи за лекарства	Не е измерван клиничен резултат, само преход от едно лечение към друго	Secukinumab води до възможност за спестявания в сравнение с адалимумаб при лечението на AS.
Svarvag P, et al. [21]	Икономически и здравни резултати от въвеждането на Celecoxib в Норвегия.	Фармакоикономически модел на системата за оценка на последствителността от артрит (ACCES)	Celecoxib и други терапии	Разходи за лекарствена терапия, НПР	Не е измерен клиничен резултат	Въвеждането и използването на Celecoxib като средство от първа линия ще осигури обществени ползи чрез подобряване на здравеопазването при намалени разходи при пациенти с OA и RA.

Продължение на табл. 2

Welsing P.M.J., et al. [22]	Екстраполиране на данните за ефикасност от краткосрочни клинични изпитвания към дългосрочни резултати и разход-ефективност при ревматоиден артрит	Модел на Марков	Новодиагностицирани пациенти спрямо пациенти с очаквано развитие на заболяването	Директни здравни разходи	Година живот, съобразени с качеството, QALY	Разработеният модел на Марков изглежда ефективен за приложение при икономически оценки на ревматоиден артрит.
Oh K-T et al. [23]	Оценка на разходите при дозиране, базирана на скрининг и генотип полиморфизъм на базата на PCR типурин метил трансфераза (TRMT) е по-евтина и по-ефективна от конвенционалната стратегия за дозиране на базата на телго.	Стратегия на дозиране, базирана на генотип, с конвенционалната стратегия за дозиране, базирана на телго, като се използва хипотетичен кохорт от пациенти.	Дозирание, базирано на генотип спрямо конвенционалната стратегия за дозиране, базирана на телго	Директни медицински разходи	Общи разходи и икономическо съотношение разход-ефективност	Стратегията за дозиране, базирана на генотип, чрез скрининг на полиморфизъм на базата на PCR типурин метил трансфераза (TRMT) е по-евтина и по-ефективна от конвенционалната стратегия за дозиране на базата на телго.
Harrison M., et al. [24]	Стойността, заплащана за лечение на РА, с цел информизиране на здравните власти.	Модел на условна логистична регресия с дискретен избор	Не са сравнявани алтернативи	Не са включени разходи	Експериментът с дискретен избор има седем елемента (начин и честота на приложение, шанс за полза, шанс за сериозни и незначителни странични ефекти, доверие в доказателствата и продължителност на живота). За оценка на значимостта им е използван условен модел на логит – регресия.	Оценка на стойностите в степенята на доверие и ползите от лечението на РА, начин на приложение, ползи и странични ефекти. Представени са доказателства за политиките, определящи рентабилността при лечението на артрит.
Juřkowič E., et al. [25]	Допълнителни изследвания относно намаляване на несигурността по отношение на разход-ефективност на abatacept и febioxostat за лечение на подагра.	Модел на Марков	Abatacept и febioxostat	Директни медицински разходи	QALY	Необходими са бъдещи проучвания за оценка на ефективността при увеличаване на дозата на abatacept и febioxostat.
Salinas-Escudero G., et al. [26]	Анализ разход-ефективност на etanercept в сравнение с други биологични терапии при лечение на умерен или тежък ревматоиден артрит при пациенти с предшестваща реакция.	Фармакоикономически модел, основан на анализ на решенията	Etanercept, infliximab, adalimumab или tocilizumab	Директни медицински разходи	Подобрение в стойностите от 20% или 70% от параметрите, установени от Американския колеж по ревматология (ACR 20 и ACR 70).	Лечението с etanercept е по-ефективно и по-евтино в сравнение с другите лекарства на база данните за инкрементално съотношение разход-ефективност при лечение на ревматоиден артрит.
Tanaka E., et al. [27]	Разход-ефективност на модифициращи заболяването антиревматоидни лекарства (DMARDs) при пациенти с ревматоиден артрит в реалната практика в Япония	Модел с преходни състояния	bDMARD група: adalimumab, etanercept, infliximab, and tocilizumab или methotrexate (контролна група)	Лекарствени разходи	QALY	bDMARDs са разходно-ефективни за пациенти с РА. Най-добрата популация за започване на лечение с bDMARD са пациенти с РА под 50-годишна възраст
Hashemi-Meshkini A. et al. [28]	Разход-ефективност на две стратегии в Иран, включващи инфликсимаб плюс метотрексат и тоцилизумаб плюс метотрексат при пациенти с ревматоиден артрит с недостатъчен отговор на традиционните модифициращи болестта антиревматоидни лекарства.	Многоетапен модел на Марков	Infliximab с methotrexate и tocilizumab с methotrexate	Директни медицински разходи и директни немедицински разходи от гледна точка на заплащаща институция.	QALY	Tocilizumab не е разходно-ефективен в сравнение с инфликсимаб, за пациенти с ревматоиден артрит в Иран.

Продължение на табл. 2

Incerfi D. et al. [29]	Гъвкав симулационен модел за пациенти с ревматоиден артрит	Индивидуална симулация на пациент с дискретно време с 6-месечни цикли	Компоненти: (i) променлив изходен код на R и C ++, наличен в GitHub repository; (ii) пакет R за изпълнение на модела за персонализирани анализи; (iii) подробна моделна документация; (iv) уеббазиран потребителски интерфейс за пълен контрол над модела, без да е необходимо познаване на програмиране; и (v) уеб приложение за широка аудитория	Не включва разходи	Клинични резултати	За да може моделът да остане релевантен във времето, той трябва да се развива заедно с подкрепящи клинични доказателства и научна информация.
Tosh J., et al. [30]	Критичен преглед на доказателствата за клиничната и разходната ефективност на база данни, преставени на NICE	Популационен модел, базиран на опита с DMARD	Golimumab, comparator treatments	Здравни разходи	Клинично значими резултати	Golimumab трябва да се препоръчва в комбинация с methotrexate при пациенти с тежък активен РА, след неуспех с конвенционални DMARDs, с инхибитор на TNF- α и gliximab.
Maelzel A., et al. [31]	5-годишната разход-ефективност на добавянето на лефлуномид (LEF) към модифициращи заболяване антивревматоидни лекарства (DMARDs), представителни за контрол на ревматоиден артрит (РА), възприет от четиридесетте ревматолози.	5-годишен симулационен модел, при който пациентите преминават през различни схеми на лечение	LEF, methotrexate и placebo	Разходи за контрол на нежелани събития, разходи за мониторинг. Целите на едро на всички лекарства са коригирани с достъпимата надценка и таксите за рецепта	Процент на изтляване на лекарства, брой и вид на нежелани събития, избор на DMARD последователност, контрол на нежелани събития и полезност	Добавянето на LEF като нова опция към конвенционалната последователност от DMARD е с положителни резултати, проследени с метод разход - ефективност и разход-ползност.
Clark W., et al. [32]	Клинична ефективност и разход-ефективност на апакинга за лечение на ревматоиден артрит (РА) при възрастни.	Систематичен преглед на модели	Апакинга спрямо наличните алтернативи за РА.	Здравни разходи	Ползата при монотерапия и при употреба в комбинация с метотрексат/QALY	Апакинга може да се счита с умерена ефективност при лечението на РА въз основа на отговора на АСР, въпреки че понастоящем не може да се направи заключение за ефекта от лечението върху прогресията на заболяването.
Alemao E., et al. [33]	Оценка на настоящите подходи за икономическо моделиране при ревматоиден артрит (РА) и нов концептуален модел разход-ефективност на различните интервенции.	Концептуалният модел се състои от три отделни модула: 1) модул за характеристиката на пациента, 2) модул за лечение и 3) модул за резултат.	Не са включени алтернативи	Не са включени разходи	1) изготвени са комбинирани измервания на активността на заболяването, за да се оцени отговорът на лечението; 2) провеждане на картографиране на полезността; 3) подруги въз основа на прогностични фактори; 4) интериране на реалистични модели на лечение въз основа на клинична практика от данни от регистъра; 5) сходни резултати, които не са свързани съвместно, и оценка на смъртността въз основа на активността на заболяването.	Предложената рамка на модела се преразглежда с експерти и може да послужи като основа за разработване на бъдещи модели разход- ефективност
Ren S., et al. [34]	Клинична ефективност и разход-ефективност на батиситиб за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит (РА) след неуспех с DMARDs.	Модел на симулация на дискретни събития	Батиситиб в комбинация с МТХ, цертолизумаб легол (СТЗ) в комбинация с МТХ	Здравни разходи	QALY	batiscitib в комбинация с МТХ е разходно-ефективен от гледна точка на NHS при пациенти с тежък РА, с изключение на пациенти с TNF-IR, които са приемливи за RTX.

Продължение на табл. 2

Uttley L, et al. [35]	Клинична ефективност и разход-ефективност на tofacitinib при лечението на ревматоиден артрит след неуспех сDMARDs.	De novo модел, който оценява разход-ефективност	TOF плюс methotrexate(MTX)	Директни медицински разходи	QALY	TOF плюс methotrexate е доминантна алтернатива, също и при оценка на разширена доминантност спрямо повечето сравнителни алтернативи, докато TOF монотерапията е по-малко ефективна и по-евтина. За пациенти, които имат непоносимост към MTX или MTX е противопоказан, се препоръчва монотерапия с TOF.
E. Wehler, et al. [36]	Бюджетно въздействие в САЩ при включването на baricitinib към препоръките и ефикасността ку спрямо други DMARDs с подробна индикация	Модел на бюджетно въздействие	Свят „с“ и свят „без“ baricitinib	Разходи за лекарства	Number needed to treat (NNT) и разход за допълнителен отговор	Baricitinib, в сравнение с други DMARDs, е по-евтин вариант със сравнима ефикасност. Добавянето му към препоръките вероятно ще доведе до спестяване на разходи.
Berniejo I., et al. [37]	Клинична ефективност и разход-ефективност на sarilumab (SAR; Kevzara®) при пациенти с лекуван преди това умерен или тежък ревматоиден артрит (RA).	Модел на Марков, който оценява рентабилността на SAR от гледна точка на Националната здравна служба (NHS)	SAR в комбинация с MTX или като монотерапия в сравнение с алтернативните продукти	Директни и индиректни разходи	QALY	SAR в комбинация с MTX или като монотерапия в сравнение с алтернативите, води до спестяване на разходи от £.60 000 на забубено QALY, когато SAR е по-малко ефективен. Изключени са пациенти с TNF-IR терапия, които отговарят на RTX (когато ICER отговаря на изискванията за SAR + MTX в сравнение с RTX + MTX е £.130,691 на спечелено QALY) и при пациенти с умерен RA и DAS 28 от > 4.0 (където ICER на SAR + MTX в сравнение с MTX е £.38,254 на спечелено QALY).
Schädlich P. K., et al. [38]	Информативно съотношение разход-ефективност и разход-ползност при въвеждането на leflunomide като последваща терапия след DMARDs за пациенти с ревматоиден артрит в Германия.	3-годишен симулационен модел	Сравнени са последователности, включващи DMARD и leflunomide, и лечение без leflunomide.	Директни разходи, свързани с лечението и индиректни разходи, свързани със загуба на производителност	Отговор (RYGs) според критериите на Американската колегия по ревматология (ACR) за 20%, 50% и 70% подобрене (ACR 20/50/70 RYG) и спечелени QALYs (QALYG).	Leflunomide като допълнителна опция в последователността на лечение с DMARD удължава времето, в което пациентите се възползват от терапията с DMARD при слабо увеличени допълнителни директни разходи. Добавянето на leflunomide може дори да спести разходи, когато се вземат предвид общите (директни и индиректни) разходи.
Nguyen S. M., et al. [39]	TNF-α инхибитор за лечение на умерено до силно активен RA от гледна точка на заплащаната институция в САЩ	Марков модел	Пет TNF-α инхибитора (в комбинация с метотрексат (+MTX)) спрямо монотерапия с MTX	Разход-ползност	QALY	Etanercept+MTX е икономически ефективна стратегия за лечение в базовия случай; моделът е чувствителен към несигурността на параметрите и критериите за отговор на American College of Rheumatology (ACR)
Yang H., et al. [40]	Клинична ефективност и разход-ефективност на golimumab (Schering-Plough/Sentoso) за лечение на активен и прогресиращ псориазис артрит (PsA) при пациенти, които са с неуспех от предходна терапия с DMARDs.	Модел на Марков	Golimumab спрямо etanercept, infliximab, adalimumab и golimumab,	Разходи за лекарствена терапия	Критерии за отговор при псориазис артрит (PsARC) [RR 3.45, 95% CI 2.49, 4.87] и значително подобрен отговор, измерен чрез индекс на тежест	Etanercept, adalimumab и golimumab имат почти равни разходи и равни QALYs с ICER от около 15 000 британски лири за QALY спрямо палиативни грижи, докато infliximab е с по-високи разходи за придобиване и е доминиран от другите биологични продукти.
Navarro F, et al. [41]	Разход-ефективност на последователност на лечение, включваща tofacitinib в сравнение със стандартни биологични терапии при	Модел на микросимулация на ниво пациент	tofacitinib+MTX следван от sec. Abatacept+MTX → rituximab+MTX → certolizumab+MTX	Здравни разходи	QALY	Включването на tofacitinib е доминантна стратегия при пациенти с умерена до тежка форма на RA след неуспех на csDMARDs.

Продължение на табл. 2

Vermejo I., et al. [42]	пациенти с умерен до тежък ревматоиден артрит (РА) след неуспех на конвенционалните антиревматoidни лекарства и при пациенти, лекувани преди това с метотрексат (MTX), които показват недостатъчен отговор към TNFi продукти	Модел на Марков	<p>Спрямо</p> <p>scTocilizumab+MTX →</p> <p>scAbatacept+MTX →</p> <p>rituximab+MTX →</p> <p>certolizumab+MTX;</p> <p>и</p> <p>tofacitinib+MTX →</p> <p>scTocilizumab+MTX →</p> <p>scAbatacept+MTX →</p> <p>rituximab+MTX →</p> <p>спрямо</p> <p>scTocilizumab+MTX →</p> <p>scAbatacept+MTX →</p> <p>rituximab+MTX →</p> <p>certolizumab+MTX</p>	Общи медицински разходи	QALY	CZP с MTX не е разходно-ефективна алтернатива от гледна точка на Националната здравна служба, когато RTX с MTX е вариант за лечение.
Smolen L. J., et al. [43]	Клинична ефективност и разход-ефективност на certolizumab pegol (CZP; Cimzia®) за лечение на ревматоиден артрит (РА) след недостатъчен отговор към -д TNFi	Стохастичен микро-симуляционен модел разход-ефективност	Febioxostat спрямо allopurinol, особено при пациенти с 3 или 4 стадии на ХБН	Разходи за лекарствена терапия	Серумна пикочна киселина(sUA), честота на ХБН, прогресия, прогресия в етапи 3/4 и избягване на прогресия в етап 5, случаи на T2DM и смърт.	Febioxostat е разходно-ефективен спрямо allopurinol, особено при пациенти с 3 или 4 стадий на ХБН.
Fatemi B., et al. [44]	Разход-ползност на Tofacitinib (TFC) при пациенти с тежък ревматоиден артрит (РА), които не са реагирали на метотрексат от гледна точка на иранската заплащаща институция	Микросимуляционен-Марков модел	Tofacitinib сравнен с adalimumab и etanercept	Директни медицински разходи	ACR – критерии за подобряване на резултатите за 6 месеца; QALY	TFC е разходно-ефективен при пациенти с тежък РА, които не реагират добре на methotrexate в сравнение с ADA, ETN в Иран.
Barbieri M., et al. [45]	Разход-ефективност и анализ на бюджетното въздействие относно употребата на artemisylast за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежък плакетен псориазис	Кохортен Марков модел с преходни състояния	Две алтернативни последователности на лечение, със или без artemisylast	Разходи за лекарства	Качество на живот	Artemisylast може да доведе до спестявания за италианската здравна система с потенциални ползи по отношение на качеството на живот на пациентите.
Tian-Duy A., et al. [46]	Дългосрочните резултати на пациентите и разход-ефективност на стратегиите за лечение с и без включване на BRMs, следвайки клиничните насоки за вземане на решение за лечение.	Симулация на дискретни събития	Стратегиите за лечение, препоръчана от Холандското дружество по ревматология, където са налични както DMARDs, така и BRM (Стратегия 2) в сравнение със стратегията за лечение без BRM (Стратегия 1).	Здравни разходи	QALY	Възможно е да се моделират резултатите от комплексните стратегии за лечение, базирани на клинично ръководство за контрол на РА.
Tian L., et al. [47]	Разход-ефективност на въвеждането на tofacitinib към настоящата последователност от алтернативи за лечение на пациенти с умерен до тежък ревматоиден артрит в Китай.	Марков модел	Последователността на лечение без tofacitinib включва adalimumab, etanercept, рекомбинантен human tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein, infliximab и tocilizumab	Разходи са получени от публично достъпни източници	QALY	Въвеждането на tofacitinib в настоящата последователност на лечение за пациенти с умерена до тежка форма на РА с csDMARDs-IR в Китай е опция за спестяване на разходи като лечение от първа и втора линия и разходно-ефективна алтернатива при приложение като трета линия лечение.